



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑯ ⑯ **Offenlegungsschrift**  
⑯ ⑯ **DE 198 52 212 A 1**

⑯ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 7/00**  
A 61 K 7/48

**DE 198 52 212 A 1**

⑯ Aktenzeichen: 198 52 212.6  
⑯ Anmeldetag: 12. 11. 1998  
⑯ Offenlegungstag: 18. 5. 2000

⑯ Anmelder:  
Beiersdorf AG, 20253 Hamburg, DE

⑯ Erfinder:  
Bleckmann, Andreas, 22926 Ahrensburg, DE;  
Kröpke, Rainer, 22869 Schenefeld, DE; Schneider,  
Günther, Dr., 22607 Hamburg, DE

⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
zu ziehende Druckschriften:

DE	43 05 788 A1
DE	41 26 969 A1
DE	694 03 010 T2
US	56 56 280
US	47 20 353
EP	06 70 157 B1
EP	08 58 800 A1
EP	06 92 238 A1
EP	05 22 624 A1
WO	95 34 278 A1

GRÜNING, B. u.a.: Neuartige Emulsionen mit  
siliziumorganischen Copolymeren als  
Emulgatoren.  
In: Tenside Surf. Det. 29, 1992, 2, S.78-83;  
ZIOLKOWSKY, B.: Kosmetikjahrbuch 1996, Verlag  
für chemische Industrie, Augsburg, S.363;

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

⑯ Zubereitungen vom Emulsionstyp W/O mit erhöhtem Wassergehalt, enthaltend ferner ein oder mehrere  
Alkylmethiconcopolyole und/oder Alkyl-Dimethiconpolyole sowie kationische Polymere

⑯ Wasser-in-Öl-Emulsionen  
(a) eines Gehaltes an Wasser und gegebenenfalls wasser-  
löslichen Substanzen von insgesamt mindestens 80  
Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitun-  
gen und eines Gehaltes an Lipiden, Emulgatoren und li-  
pophilen Bestandteilen von insgesamt höchstens 20  
Gew.-%,  
(b) enthaltend wenigstens eine grenzflächenaktive Sub-  
stanz, gewählt aus der Gruppe der Alkylmethiconcopo-  
lyole und/oder Alkyl-Dimethiconcopolyole,  
(c) enthaltend eine oder mehrere Lipidkomponenten, wel-  
che die Lipidphase der Emulsion umfassen,  
(d) wobei das Gewichtsverhältnis von (b) zu (c) aus dem  
Bereich 0,10 bis 0,25 gewählt wird,  
(e) ferner enthaltend mindestens ein kationisches Poly-  
mer.

**DE 198 52 212 A 1**

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft kosmetische und dermatologische Zubereitungen, insbesondere solche vom Typ Wasser-in-Öl, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung für kosmetische und medizinische Zwecke.

Die menschliche Haut übt als größtes Organ des Menschen zahlreiche lebenswichtige Funktionen aus. Mit durchschnittlich etwa  $2 \text{ m}^2$  Oberfläche beim Erwachsenen kommt ihr eine herausragende Rolle als Schutz- und Sinnesorgan zu. Aufgabe dieses Organs ist es, mechanische, thermische, aktinische, chemische und biologische Reize zu vermitteln und abzuwehren. Außerdem kommt ihr eine bedeutende Rolle als Regulations- und Zielorgan im menschlichen Stoffwechsel zu.

Unter kosmetischer Hautpflege ist in erster Linie zu verstehen, die natürliche Funktion der Haut als Barriere gegen Umwelteinflüsse (z. B. Schmutz, Chemikalien, Mikroorganismen) und gegen den Verlust von körpereigenen Stoffen (z. B. Wasser, natürliche Fette, Elektrolyte) zu stärken oder wiederherzustellen sowie ihre Hornschicht bei aufgetretenen Schäden in ihrem natürlichen Regenerationsvermögen zu unterstützen.

Werden die Barrierefähigkeiten der Haut gestört, kann es zu verstärkter Resorption toxischer oder allergener Stoffe oder zum Befall von Mikroorganismen und als Folge zu toxischen oder allergischen Hautreaktionen kommen.

Ziel der Hautpflege ist es ferner, den durch tägliches Waschen verursachten Fett- und Wasserverlust der Haut auszugleichen. Dies ist gerade dann wichtig, wenn das natürliche Regenerationsvermögen nicht ausreicht. Außerdem sollen Hautpflegeprodukte vor Umwelteinflüssen, insbesondere vor Sonne und Wind, schützen und die Hautalterung verzögern.

Medizinische topische Zusammensetzungen enthalten in der Regel ein oder mehrere Medikamente in wirksamer Konzentration. Der Einfachheit halber wird zur sauberen Unterscheidung zwischen kosmetischer und medizinischer Anwendung und entsprechenden Produkten auf die gesetzlichen Bestimmungen der Bundesrepublik Deutschland verwiesen (z. B. Kosmetikverordnung, Lebensmittel- und Arzneimittelgesetz).

Unter Emulsionen versteht man im allgemeinen heterogene Systeme, die aus zwei nicht oder nur begrenzt miteinander mischbaren Flüssigkeiten bestehen, die üblicherweise als Phasen bezeichnet werden. In einer Emulsion ist eine der beiden Flüssigkeiten in Form feinster Tröpfchen in der anderen Flüssigkeit dispergiert.

Sind die beiden Flüssigkeiten Wasser und Öl und liegen Öltröpfchen fein verteilt in Wasser vor, so handelt es sich um eine Öl-in-Wasser-Emulsion (O/W-Emulsion, z. B. Milch). Der Grundcharakter einer O/W-Emulsion ist durch das Wasser geprägt. Bei einer Wasser-in-Öl-Emulsion (W/O-Emulsion, z. B. Butter) handelt es sich um das umgekehrte Prinzip, wobei der Grundcharakter hier durch das Öl bestimmt wird.

Natürlich ist dem Fachmann eine Vielzahl von Möglichkeiten bekannt, stabile W/O-Zubereitungen zur kosmetischen oder dermatologischen Anwendung zu formulieren, beispielsweise in Form von Cremes und Salben, die im Bereich von Raum- bis Hauttemperatur streichfähig sind, oder als Lotions und Milche, die in diesem Temperaturbereich eher fließfähig sind.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, welche mit einem hohen oder sehr hohen Gehalt an wasserlöslichen und/oder wasser-mischbaren Substanzen formuliert werden können, ohne daß die galenische Qualität oder andere Eigenschaften der

Zubereitungen beeinträchtigt wären.

Als "High Internal Phase Emulsions" werden nach K. J. Lissant: The Geometry of High-Internal-Phase-Ratio Emulsions; Journal of Colloid and Interface Science 22, 462-468 (1966) Emulsionen mit einer inneren Phase von > 70% definiert. Die Herstellung von stabilen, festen bis halbfesten "High Internal Phase Water-in-Oil Emulsions", insbesondere solche mit einem höheren Wassergehalt als 80% ("Very High Internal Phase Water-in-Oil Emulsions") und mit dennoch sehr guten sensorischen Eigenschaften, stellt sich als ungelöstes Problem dar. Durch den sehr hohen Wassergehalt der Emulsionen "brechen" diese auf der Haut besonders schnell – sensorisch unangenehm – in ihre Hauptbestandteile (hydrophile und lipophile Komponenten) auf. Weiterhin trennen sich auch die lipophilen Komponenten in ihre Einzelbestandteile auf, so daß die Lipide auf der Haut von einander – sensorisch unangenehm – "abglitschen".

Die üblicherweise bei Wasser-in-Öl-Emulsionen angewandte Technik der Variation des Phasen-Volumen-Verhältnisses (d. h. Einarbeitung höherer Mengen an flüssigen Lipiden) kann, auf Grund des niedrigen Lipidanteils bei "High Internal Phase"-W/O-Emulsionen nur bedingt, bei "Very High Internal Phase"-W/O-Emulsionen überhaupt nicht genutzt werden.

Überraschend hat sich gezeigt, daß Wasser-in-Öl-Emulsionen

(a) eines Gehaltes an Wasser und gegebenenfalls wasserlöslichen Substanzen von insgesamt mindestens 80 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen und eines Gehaltes an Lipiden, Emulgatoren und lipophilen Bestandteilen von insgesamt höchstens 20 Gew.-%.  
 (b) enthaltend wenigstens eine grenzflächenaktive Substanz, gewählt aus der Gruppe der Alkylmethiconcopolyole und/oder Alkyl-Dimethiconcopolyole,  
 (c) enthaltend eine oder mehrere Lipidkomponenten, welche die Lipidphase der Emulsion umfassen  
 (d) wobei das Gewichtsverhältnis von (b) zu (c) aus dem Bereich 0,10 bis 0,25 gewählt wird,  
 (e) ferner enthaltend mindestens ein kationisches Polymer, den Nachteilen des Standes der Technik abhelfen.

Erstaunlicherweise sind die erfindungsgemäßen Zubereitungen in der Anwendung auf der Haut äußerst angenehm und zeichnen sich durch sehr hohe kosmetische Eleganz aus. Es ist mit den Mitteln, die dem Fachmann ohne weiteres erforderliches Zutun geläufig sind, nahezu beliebige Viskositäten erreichbar, so daß die vorliegende Erfindung beispielsweise als fließfähige Darreichungsform (etwa eine Lotion) oder als halbfeste bis feste Zubereitung (etwa als eine Creme) ausgestaltet werden kann.

Ein Beispiel für besonders vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwendende grenzflächenaktiven Substanzen ist das Cetyl Dimethiconcopolyol, welches von der Gesellschaft Th. Goldschmidt AG unter der Warenbezeichnung ABIL® EM 90 verkauft wird.

Weiterhin hat sich als ganz besonders vorteilhaft der Emulgator Laurylmethiconcopolyol herausgestellt, welcher unter der Warenbezeichnung Dow Corning® 5200 Formulation Aid von der Gesellschaft Dow Corning Ltd. erhältlich ist.

Die Gesamtmenge an den erfindungsgemäß verwendeten grenzflächenaktiven Substanzen in den fertigen kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen wird vorteilhaft aus dem Bereich von 0,075-7,5 Gew.-%, bevorzugt 0,1-5,0 Gew.-%, insbesondere 1,0-3,0 Gew.-% gewählt,

bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Besonders vorteilhaft enthalten die erfundungsgemäßen Zubereitungen mehr als 85 Gew.-%, insbesondere mehr als 88 Gew.-% an Wasser und gegebenenfalls wasserlöslichen Substanzen, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Überraschend hat sich insbesondere gezeigt, daß durch den Zusatz von 0,01 bis 10% (bevorzugt 0,25-1,25%) geeigneter kationischer Polymere stabile, feste bis halbfeste und/oder fließfähige "Very High Internal Phase Emulsions" hergestellt werden können, die über hervorragende sensorische Eigenschaften verfügen.

Geeignete kationische Polymere sind beispielsweise kationische Cellulosederivate (z. B. Polymer JR 400® von Amerchol), kationische Stärke, Copolymere von Diallylammmoniumsalzen und Acrylamiden, quaternisierte Vinylpyrrolidon/Vinyl-imadazol-Polymere (z. B. Luviquat® von der BASF), Kondensationsprodukte von Polyglycolen und Aminen, quaternisierte Kollagenpolypeptide (z. B. Lamequat® L von Grünau-Henkel), quaternisierte Weizenpolypeptide, Polyethylenimin, kationische Silikonpolymere, Copolymere der Adipinsäure mit Dimethylaminohydroxypropylidylentriamin, Copolymere der Acrylsäure mit Dimethylidylammoniumchlorid (z. B. Merquat® 550 von Chemviron), Polyaminopolyamide, kationische Chitinderivate, kationischer Guar-Gum (z. B. Jaguar® CBS von Hoechst Celanese), quaternisierte Ammoniumsalz-Polymere (z. B. Mirapol® AD-1 von Miranol) sowie kationische Biopolymere wie z. B. Chitosan (mittleres Molekulargewicht von 50.000 bis 2.000.000 g/mol [bestimmt mittels Gelpermeationschromatographie] und einem Deacylierungsgrad von 10 bis 99% [bestimmt mittels 1 H-NMR]).

Im Rahmen der vorliegenden Offenbarung wird als Oberbegriff für Fette, Öle, Wachse und dergleichen gelegentlich der Ausdruck "Lipide" verwendet, wie dem Fachmannen durchaus geläufig ist. Auch werden die Begriffe "Ölphase" und "Lipidphase" synonym angewandt.

Vorteilhaft können die Bestandteile der Lipidphase gewählt werden aus der Gruppe der polaren und der unpolaren Lipidkomponenten, beispielsweise gewählt aus der Gruppe Vaseline (Petrolatum), Paraffinöl und Polyolefine. Unter den Polyolefinen sind Polydecene und Hydriertes Polyisobutene die bevorzugten Substanzen.

Die Ölphase kann im Sinne der vorliegenden Erfindung ferner vorteilhaft Substanzen enthalten, gewählt aus der Gruppe der Ester aus gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen sowie aus der Gruppe der Ester aus aromatischen Carbonsäuren und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen. Solche Esteröle können dann vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Isopropyleat, n-Butylstearat, n-Hexylaurat, n-Decyleat, Isooctylstearat, Isononylstearat, Isononylisononanoat, 2-Ethylhexylpalmitat, 2-Ethylhexyllaurat, 2-Hexyldecylstearat, 2-Octyldodecylpalmitat, Oleyoleat, Oleylerucat, Erucyoleat, Erucylerucat sowie synthetische, halbsynthetische und natürliche Gemische solcher Ester, wie z. B. Jojobaöl.

Ferner kann die Ölphase vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der verzweigten und unverzweigten Kohlenwasserstoffe und -wachse, der Silikonöle, der Dialkylether, der Gruppe der gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten Alkohole, sowie der Fettsäuretriglyceride, namentlich der Triglycerinester gesättigter und/oder unge-

sättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen. Die Fettsäuretriglyceride können beispielsweise vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Öle, z. B. Olivenöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl, Erdnußöl, Rapsöl, Mandelöl, Palmöl, Kokosöl, Palmkernöl und dergleichen mehr.

Erfundungsgemäß vorteilhaft in der Ölphase einzusetzende Fett- und/oder Wachskomponenten können aus der Gruppe der pflanzlichen Wachse, tierischen Wachse, Mineralwachse und petrochemischen Wachse gewählt werden. Erfundungsgemäß günstig sind beispielsweise Candelillawachs, Carnaubawachs, Japanwachs, Espartograswachs, Korkwachs, Guarunawachs, Reiskeimölwachs, Zuckerröhrwachs, Beerewachs, Ouricurywachs, Montanwachs, Jojobawachs, Shea Butter, Bienenwachs, Schellackwachs, Walrat, Lanolin (Wollwachs), Bürzelfett, Ceresin, Ozokerit (Erdwachs), Paraffinwachse und Mikrowachse.

Weitere vorteilhafte Fett- und/oder Wachskomponenten sind chemisch modifizierte Wachse und synthetische Wachse, wie beispielsweise die unter den Handelsbezeichnungen Syncrowax HRC (Glyceryltribehenat), Syncrowax HGLC (C16-36-Fettsäuretriglycerid) und Syncrowax AW 1C (C18-36-Fettsäure) bei der CRODA GmbH erhältlichen sowie Montanesterwachse, Sasolwachse, hydrierte Jojobawachs, synthetische oder modifizierte Bienenwachse (z. B. Dimethicon Copolyol Bienenwachs und/oder C30-50-Alkyl Bienenwachs), Polyalkylenwachse, Polyethylenglykolwachse, aber auch chemisch modifizierte Fette, wie z. B. hydrierte Pflanzenöle (beispielsweise hydriertes Ricinusöl und/oder hydrierte Cocosfettglyceride), Triglyceride, wie beispielsweise Trihydroxystearin, Fettsäuren, Fettsäureester und Glykolester, wie beispielsweise C20-40-Alkylstearat, C20-40-Alkylhydroxystearoylstearat und/oder Glykomontanat. Weiter vorteilhaft sind auch bestimmte Organosiliciumverbindungen, die ähnliche physikalische Eigenschaften aufweisen wie die genannten Fett- und/oder Wachskomponenten, wie beispielsweise Stearoxymethylsilan.

Erfundungsgemäß können die Fett- und/oder Wachskomponenten sowohl einzeln als auch im Gemisch vorliegen.

Auch beliebige Abmischungen solcher Öl- und Wachskomponenten sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung einzusetzen. Es kann auch gegebenenfalls vorteilhaft sein, Wachse, beispielsweise Cetylpalmitat, als Lipidkomponente der Ölphase einzusetzen.

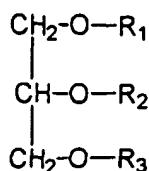
Von den Kohlenwasserstoffen sind Paraffinöl, hydrierte Polyolefine (z. B. hydriertes Polyisobutene) Squalan und Squalen vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden.

Vorteilhaft kann die Ölphase ferner einen Gehalt an cyclischen oder linearen Silikonölen aufweisen oder vollständig aus solchen Ölen bestehen, wobei allerdings bevorzugt wird, außer dem Silikonöl oder den Silikonölen einen zusätzlichen Gehalt an anderen Ölphasenkomponenten zu verwenden.

Vorteilhaft können Cyclomethicone (wie z. B. Cyclotetrasiloxan sowie Cyclopentasiloxan) eingesetzt werden. Aber auch andere Silikonöle sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden, beispielsweise Dimethicone (Polydimethylsiloxane unterschiedlicher Kettenlänge wie z. B. Wacker AK 10, 20, 35, 50, 100) sowie Polymethylphenylsiloxane (wie z. B. Phenyltrimethicone).

Erfundungsgemäß vorteilhaft kann die Ölphase auch Bestandteile umfassen, gewählt aus der Gruppe der klassischen Fette, also im wesentlichen Triglyceriden.

Die erfundungsgemäßen Öle werden vorzugsweise gewählt aus der Gruppe der Triglyceride folgender Struktur:



wobei R1, R2 und R3 unabhängig voneinander gewählt werden aus der Gruppe der verzweigten und unverzweigten, Alkylcarboxyl- bzw. Alkenylcarboxylgruppen mit 12 bis 24 Kohlenstoffatomen. Es ist gegebenenfalls vorteilhaft, wenn eine oder mehrere aliphatische Wasserstoffatome der Alkylcarboxyl- bzw. Alkenylcarboxylgruppen durch Hydroxylgruppen substituiert sind.

Insbesondere ist vorteilhaft, wenn R1, R2 und/oder R3 16 bis 20 Kohlenstoffatome aufweisen und aus der Gruppe der einfach bis dreifach ungesättigten Carbonsäurereste gewählt werden.

Wenn R1, R2 und/oder R3 Hydroxylgruppen tragen, ist der bevorzugte Alkenylcarboxylrest der Ricinolsäurerest.

Besonders vorteilhaft ist auch, Öle aus der Gruppe Sojaöl, Sonnenblumenöl, Weizenkeimöl und Ricinusöl zu wählen.

Die wäßrige Phase der erfindungsgemäßen Zubereitung enthält gegebenenfalls vorteilhaft Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte, ferner Alkohole niedriger C-Zahl, z. B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin sowie insbesondere ein oder mehrere Verdickungsmittel, welches oder welche vorteilhaft gewählt werden können aus der Gruppe Siliciumdioxid, Aluminiumsilikate, Polysaccharide bzw. deren Derivate, z. B. Hyaluronsäure, Xanthanumgummi, Hydroxypropylmethylcellulose, besonders vorteilhaft aus der Gruppe der Polyacrylate, bevorzugt ein Polyacrylat aus der Gruppe der sogenannten Carbopole, beispielsweise Carbopole der Typen 980, 981, 1382, 2984, 5984, oder auch der Typen ETD (Easy-to-disperse) 2001, 2020, 2050, jeweils einzeln oder in beliebigen Kombinationen untereinander.

Ein besonderer Vorzug der vorliegenden Erfindung ist es, daß sie gestattet, hohe Konzentrationen an Polyolen, insbesondere Glycerin einzusetzen.

Besonders vorteilhafte Zubereitungen werden ferner erhalten, wenn als Zusatz- oder Wirkstoffe Antioxidantien eingesetzt werden. Erfindungsgemäß enthalten die Zubereitungen vorteilhaft eines oder mehrere Antioxidantien. Als günstige, aber dennoch fakultativ zu verwendende Antioxidantien können alle für kosmetische und/oder dermatologische Anwendungen geeigneten oder gebräuchlichen Antioxidantien verwendet werden.

Vorteilhaft werden die Antioxidantien gewählt aus der Gruppe bestehend aus Aminosäuren (z. B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z. B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z. B. Anserin), Carotinoide, Carotin (z. B.  $\alpha$ -Carotin,  $\beta$ -Carotin,  $\Psi$ -Lycopin) und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z. B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z. B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-,  $\gamma$ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze)

sowie Sulfoximinverbindungen (z. B. Buthioninsulfoxime, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z. B. pmol bis  $\mu$  mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z. B.  $\alpha$ -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin),  $\alpha$ -Hydroxysäuren (z. B. Zitronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z. B.  $\gamma$ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z. B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylpophosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z. B. Vitamin E-Acetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin A-palmitat) sowie Konyferylbenzoat des Benzööharzes, Rutinsäure und deren Derivate, Ferulasäure und deren Derivate, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z. B. ZnO, ZnSO<sub>4</sub>) Selen und dessen Derivate (z. B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z. B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

Besonders vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung können öllösliche Antioxidantien eingesetzt werden.

Eine erstaunliche Eigenschaft der vorliegenden Erfindung ist, daß erfindungsgemäße Zubereitungen sehr gute Vehikel für kosmetische oder dermatologische Wirkstoffe in die Haut sind, wobei bevorzugte Wirkstoffe Antioxidantien sind, welche die Haut vor oxidativer Beanspruchung schützen können. Bevorzugte Antioxidantien sind dabei Vitamin E und dessen Derivate sowie Vitamin A und dessen Derivate.

Die Menge der Antioxidantien (eine oder mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 0,001 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05–20 Gew.-%, insbesondere 1–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Sofern Vitamin E und/oder dessen Derivate das oder die Antioxidantien darstellen, ist vorteilhaft, deren jeweilige Konzentrationen aus dem Bereich von 0,001–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

Sofern Vitamin A, bzw. Vitamin-A-Derivate, bzw. Carotin bzw. deren Derivate das oder die Antioxidantien darstellen, ist vorteilhaft, deren jeweilige Konzentrationen aus dem Bereich von 0,001–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

Es ist dem Fachmann natürlich bekannt, daß kosmetische Zubereitungen zumeist nicht ohne die üblichen Hilfs- und Zusatzstoffe denkbar sind. Die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen können dementsprechend ferner kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, beispielsweise Konsistenzgeber, Stabilisatoren, Füllstoffe, Konservierungsmittel, Parfüme, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende, anfeuchtende und/oder feuchthaltende Substanzen, entzündungshemmende Substanzen, zusätzliche Wirkstoffe wie Vitamine oder Proteine, Lichtschutzmittel, Insektenrepellentien, Bakterizide, Viruzide, Wasser, Salze, antimikrobiell, proteolytisch oder keratolytisch wirksame Substanzen, Medikamente oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung wie Alkohole,

Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, organische Lösungsmittel oder auch Elektrolyte.

Letztere können beispielsweise gewählt werden aus der Gruppe der Salze mit folgenden Anionen: Chloride, ferner anorganische Oxo-Element-Anionen, von diesen insbesondere Sulfate, Carbonate, Phosphate, Borate und Aluminate. Auch auf organischen Anionen basierende Elektrolyte sind vorteilhaft, z. B. Lactate, Acetate, Benzoate, Propionate, Tartrate, Citrate, Aminosäuren, Ethylendiamintetraessigsäure und deren Salze und andere mehr. Als Kationen der Salze werden bevorzugt Ammonium-, Alkylammonium-, Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Magnesium-, Eisen- bzw. Zinkionen verwendet. Es bedarf an sich keiner Erwähnung, daß in Kosmetika nur physiologisch unbedenkliche Elektrolyte verwendet werden sollten. Besonders bevorzugt sind Kaliumchlorid, Kochsalz, Magnesiumsulfat, Zinksulfat und Mischungen daraus.

Mutatis mutandis gelten entsprechende Anforderungen an die Formulierung medizinischer Zubereitungen.

Die erfundungsgemäßen W/O-Emulsionen können als Grundlage für kosmetische oder dermatologische Formulierungen dienen. Diese können wie üblich zusammengesetzt sein und beispielsweise zur Behandlung und der Pflege der Haut und/oder der Haare, als Lippenpflegeprodukt, als Doppprodukt und als Schmink- bzw. Abschminkprodukt in der dekorativen Kosmetik oder als Lichtschutzpräparat dienen. Zur Anwendung werden die erfundungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen in der für Kosmetika oder Dermatika üblichen Weise auf die Haut und/oder die Haare in ausreichender Menge aufgebracht.

Entsprechend können kosmetische oder topische dermatologische Zusammensetzungen im Sinne der vorliegenden Erfindung, je nach ihrem Aufbau, beispielsweise verwendet werden als Hautschutzcreme, Reinigungsmilch, Sonnenschutzlotions, Nährcreme, Tages- oder Nachtcreme usw. Es ist gegebenenfalls möglich und vorteilhaft, die erfundungsgemäßen Zusammensetzungen als Grundlage für pharmazeutische Formulierungen zu verwenden.

Die dünnflüssigen kosmetischen oder dermatologischen Mittel gemäß der Erfindung können beispielsweise als aus Aerosolbehältern, Quetschflaschen oder durch eine Pumpvorrichtung versprühbare Präparate vorliegen oder in Form einer mittels Rollon-Vorrichtungen auftragbaren flüssigen Zusammensetzung, jedoch auch in Form einer aus normalen Flaschen und Behältern auftragbaren Emulsion.

Als Treibmittel für aus Aerosolbehältern versprühbare kosmetische oder dermatologische Zubereitungen im Sinne der vorliegenden Erfindung sind die üblichen bekannten leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, beispielsweise Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

Natürlich weiß der Fachmann, daß es an sich nichttoxische Treibgase gibt, die grundsätzlich für die Verwirklichung der vorliegenden Erfindung in Form von Aerosolpräparaten geeignet wären, auf die aber dennoch wegen bedenklicher Wirkung auf die Umwelt oder sonstiger Begleitumstände verzichtet werden sollte, insbesondere Fluorohalkoholenwasserstoffe und Fluorchlorkohlenwasserstoffe (PCKW).

Günstig sind auch solche kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen, die in der Form eines Sonnenschutzmittels vorliegen. Vorzugsweise enthalten diese neben den erfundungsgemäßen Wirkstoffkombinationen zusätzlich mindestens eine UV-A-Filtersubstanz und/oder mindestens eine UV-B-Filtersubstanz und/oder mindestens ein anorganisches Pigment.

Es ist aber auch vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Er-

findungen, solche kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen zu erstellen, deren hauptsächlicher Zweck nicht der Schutz vor Sonnenlicht ist, die aber dennoch einen Gehalt an UV-Schutzsubstanzen enthalten. So werden z. B. in 5 Tagescremes gewöhnlich UV-A- bzw. UV-B-Filtersubstanzen eingearbeitet.

Auch stellen UV-Schutzsubstanzen, ebenso wie Antioxidantien und, gewünschtenfalls, Konservierungsstoffe, einen wirksamen Schutz der Zubereitungen selbst gegen Verderb dar.

Vorteilhaft können erfundungsgemäße Zubereitungen außerdem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z. B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1,0 bis 6,0 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, um kosmetische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die das Haar bzw. die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen. Sie können auch als Sonnenschutzmittel fürs Haar oder die Haut dienen.

Enthalten die erfundungsgemäßen Emulsionen UVB-Filtersubstanzen, können diese öllöslich oder wasserlöslich sein. Erfundungsgemäß vorteilhafte öllösliche UVB-Filter sind z. B.:

- 3-Benzylidencampher-Derivate, vorzugsweise 3-(4-Methylbenzyliden)campher, 3-Benzylidencampher;
- 4-Aminobenzoësäure-Derivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)-benzoësäure(2-ethylhexyl)ester, 4-(Dimethylamino)benzoësäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester, 4-Methoxyzimtsäureisopentylester;
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure(2-ethylhexyl)ester, Salicylsäure(4-isopropylbenzyl)ester, Salicylsäurehomomentylester,
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalönsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzalmalonsäuredi(2-ethylhexyl)ester,
- Derivate des 1,3,5-Triazins, vorzugsweise 2,4,6-Triazinolo-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin.

Die Liste der genannten UVB-Filter, die in Kombination mit den erfundungsgemäßen Wirkstoffkombinationen verwendet werden können, soll selbstverständlich nicht limitierend sein.

Es kann auch von Vorteil sein, erfundungsgemäße Lipodispersionen mit UVA-Filtern zu formulieren, die bisher üblicherweise in kosmetischen Zubereitungen enthalten sind. Bei diesen Substanzen handelt es sich vorzugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbesondere um 1-(4'-tert.Butyphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion.

Erfundungsgemäße kosmetische und dermatologische Zubereitungen können auch anorganische Pigmente enthalten, die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide des Titans, Zinks, Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums, Cers und Mischungen davon, sowie Abwandlungen, bei denen die Oxide die aktiven Agentien sind. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis von Titandioxid.

Als weitere Bestandteile können verwendet werden:

- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische

sche Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z. B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fetalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;

– Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte.

Erfindungsgemäße Zubereitungen können auch Wirkstoffe (eine oder mehrere Verbindungen) enthalten, welche gewählt werden aus der Gruppe: Acetylsalicylsäure, Atropin, Azulen, Hydrocortison und dessen Derivaten, z. B. Hydrocortison-17-valerat, Vitamine, z. B. Ascorbinsäure und deren Derivate, Vitamine der B- und D-Reihe, sehr günstig das Vitamin 81, das Vitamin B12 das Vitamin D1, aber auch Bisabolol, ungesättigte Fettsäuren, namentlich die essentiellen Fettsäuren (oft auch Vitamin F genannt), insbesondere die  $\gamma$ -Linolensäure, Ölsäure, Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure und deren Derivate, Chloramphenicol, Coffein, Prostaglandine, Thymol, Campher, Extrakte oder andere Produkte pflanzlicher und tierischer Herkunft, z. B. Nachtkerzenöl, Borretschöl oder Johannisbeerkernöl, Fischöle, Lebertran aber auch Ceramide und ceramidähnliche Verbindungen und so weiter. Vorteilhaft ist es auch, die Wirkstoffe aus der Gruppe der rückfettenden Substanzen zu wählen, beispielsweise Purcellinöl, Eucerit<sup>®</sup> und Neocerit<sup>®</sup>.

Die Menge solcher Wirkstoffe (eine oder mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen gemäß der Erfahrung beträgt vorzugsweise 0,001 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05–20 Gew.-%, insbesondere 1–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfahrung verdeutlichen, ohne sie einzuschränken. Die Zahlenwerte in den Beispielen bedeuten Gewichtsprozente, bezogen auf das Gesamtgewicht der jeweiligen Zubereitungen.

## Beispiel 1 (W/O-Creme)

	Gew.-%
Cetyltrimethiconcopolyol	1,50
Caprylsäure/Caprinsäuretriglyceride	4,00
Dicaprylylether	3,00
Octyldodecanol	3,00
Glycerin	3,00
Natriumchlorid	0,70
Chitosan	0,25
Milchsäure (90%ig)	0,20
Parfüm, Konservierungsmittel, Farbstoffe	q.s.
Wasser	ad
	100,00

## Beispiel 2 (W/O-Creme)

	Gew.-%
Laurylmethiconcopolyol	2,00
Octyldodecanol	1,00
C12–15 Alkylbenzoate	1,00
Squalan	1,00
Paraffinum liquidum	6,00
Glycerin	3,00
Natriumchlorid	0,70

	Gew.-%
Chitosan	0,75
Milchsäure (90%ig)	0,60
Parfüm, Konservierungsmittel, Farbstoffe	q.s.
Wasser	ad
	100,00

## Beispiel 3 (W/O-Creme)

	Gew.-%
Cetyltrimethiconcopolyol	2,00
Squalan	2,00
Paraffinum liquidum	3,00
Stearylheptanoat	1,00
Hydrogeniertes Polysiobuten	3,00
Glycerin	3,00
Natriumchlorid	0,70
Chitosan	1,25
Milchsäure (90%ig)	1,00
Parfüm, Konservierungsmittel, Farbstoffe	q.s.
Wasser	ad
	100,00

## Beispiel 4 (W/O-Creme)

	Gew.-%
Laurylmethiconcopolyol	2,00
Paraffinum liquidum	9,00
Tocopherolacetat	0,50
Glycerin	3,00
Panthenol	0,30
1,3-Butylen glycol	1,00
Serin	0,30
Biotin	0,10
Distärkephosphat	1,00
Natriumchlorid	0,70
Chitosan	1,20
Milchsäure (90%ig)	1,00
Parfüm, Konservierungsmittel, Farbstoffe	q.s.
Wasser	ad
	100,00

## Beispiel 5 (W/O-Creme)

	Gew.-%
Cetyltrimethiconcopolyol	2,00
Isohexadecan	2,00
Paraffinum liquidum	2,00
Butylmethoxydibenzoylmethan	1,00
Octylmethoxycinnamat	2,00
Methylbenzylidencampher	1,50
Octyltriazon	0,50
Titandioxid	1,00
Zinkoxid	1,00
Glycerin	1,00
Natriumchlorid	0,70
Chitosan	0,80
Milchsäure (90%ig)	0,70
Parfüm, Konservierungsmittel, Farbstoffe	q.s.
Wasser	ad
	100,00

65

# DE 198 52 212 A 1

11

## Beispiel 6 (W/O-Creme)

	Gew.-%		Gew.-%
Laurylmethiconcopoloyol	1,50	Dicaprylylether	3,00
Isohexadecan	4,50	Paraffinum liquidum	4,00
Paraffinum subliquidum	4,50	Glycerin	3,00
Glycerin	3,00	5 Natriumchlorid	0,70
Natriumchlorid	0,70	Chitosan	1,50
Chitosan	0,40	Milchsäure (90%ig)	1,20
Milchsäure (90%ig)	0,30	Parfüm, Konservierungsmittel, Farbstoffe	q.s.
Parfüm, Konservierungsmittel, Farbstoffe	q.s.	Wasser	ad
Wasser	ad		
	100,00		100,00

## Beispiel 7 (W/O-Creme)

	Gew.-%
Cetyltrimethiconcopoloyol	1,50
Caprylsäure/Caprinsäuretriglyceride	4,00
Dicaprylylether	2,50
Octyldodecanol	2,50
Glycerin	30,00
Propylenglycol	5,00
Magnesiumsulfat	0,70
Polyquaternium-10	1,00
Parfüm, Konservierungsmittel, Farbstoffe	q.s.
Wasser	ad
	100,00

	Gew.-%
15 Cetyltrimethiconcopoloyol	1,50
Caprylsäure/Caprinsäuretriglyceride	4,00
Jojobaöl	2,00
Dimethicon	1,00
Dimethiconol	0,10
20 Cyclomethicon	2,00
Dimethiconcopoloyol	0,20
Distärkephosphat	1,00
Glycerin	3,00
Natriumchlorid	0,70
25 Chitosan	0,80
Milchsäure (90%ig)	0,60
Parfüm, Konservierungsmittel, Farbstoffe	q.s.
Wasser	ad
	100,00

30

## Beispiel 8 (Wasser-in-Silicon-Creme)

	Gew.-%
Laurylmethiconcopoloyol	1,50
Cetyltrimethiconcopoloyol	0,50
Cyclomethicon	9,00
Sorbitol	15,00
Natriumchlorid	0,70
Chitosan	1,30
Milchsäure (90%ig)	1,00
Parfüm, Konservierungsmittel, Farbstoffe	q.s.
Wasser	ad
	100,00

	Gew.-%
35 Cetyltrimethiconcopoloyol	1,50
Octyldodecanol	2,00
C12-15-Alkylbenzoate	2,00
Squalan	1,00
40 Paraffinum liquidum	1,00
Distärkephosphat	0,50
Dimethicon	0,50
Glycerin	1,50
Chitosan	0,80
Milchsäure (90%ig)	0,50
45 Magnesiumsilikat	1,00
Glimmer	0,50
Eisenoxide	0,50
Titandioxid	1,00
Talkum	1,00
50 Tapioka Stärke	0,25
Parfüm, Konservierungsmittel, Farbstoffe	q.s.
Wasser	ad
	100,00

## Beispiel 9 (Wasser-in-Silicon-Creme)

	Gew.-%
Cetyltrimethiconcopoloyol	1,00
Laurylmethiconcopoloyol	0,50
Cyclomethicon	8,00
Dimethicon	2,00
Glycerin	5,00
Magnesiumsulfat	0,70
Polyquaternium-10	1,00
Parfüm, Konservierungsmittel, Farbstoffe	q.s.
Wasser	ad
	100,00

## Allgemeine Anmerkungen zu den Beispielrezepturen

- 1) pH-Wert der Wasserphase der Emulsion durch Zugabe von Säuren, die mit Chitosan in Wasser lösliche Salze bilden (wie z. B. Milchsäure, Glykolsäure, Essigsäure, Salicylsäure, Asparaginsäure) auf pH-Wasserphase < 6,0 (vorzugsweise 3,5 bis 5,5) einstellen.
- 2) Chitosan: mittleres Molekulargewicht von 50.000 bis 2.000.000 g/mol [bestimmt mittels Gelpermeationschromatographie] und einem Deacylierungsgrad von 10 bis 99% [bestimmt mittels 1 H-NMR].

## Beispiel 10 (W/O-Creme)

	Gew.-%
Laurylmethiconcopoloyol	1,00
Cetyltrimethiconcopoloyol	1,00
Sonnenblumenöl	3,00

## Patentansprüche

1. Wasser-in-Öl-Emulsionen
  - (a) eines Gehaltes an Wasser und gegebenenfalls wasserlöslichen Substanzen von insgesamt mindestens 80 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen und eines Gehaltes an Lipiden, Emulgatoren und lipophilen Bestandteilen von insgesamt höchstens 20 Gew.-%. 5
  - (b) enthaltend wenigstens eine grenzflächenaktive Substanz, gewählt aus der Gruppe der Alkylmethiconcopolyole und/oder Alkyl-Dimethiconcopolyole, 10
  - (c) enthaltend eine oder mehrere Lipidkomponenten, welche die Lipidphase der Emulsion umfassen 15
  - (d) wobei das Gewichtsverhältnis von (b) zu (c) aus dem Bereich 0,10 bis 0,25 gewählt wird, 15
  - (e) ferner enthaltend mindestens ein kationisches Polymer. 20
2. Emulsionen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als grenzflächenaktive Substanz Cetyl Dimethiconcopolyol gewählt wird. 25
3. Emulsionen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als grenzflächenaktive Substanz das Laurymethiconcopolyol gewählt wird. 25
4. Emulsionen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Gesamtmenge an den Alkylmethiconcopolyolen und/oder Alkyl-Dimethiconcopolyolen aus dem Bereich von 0,075–7,5 Gew.-%, bevorzugt 0,1–5,0 Gew.-%, insbesondere 1,0–3,0 Gew.-% gewählt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen. 30
5. Emulsionen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie mehr als 85 Gew.-%, insbesondere mehr als 88 Gew.-% an Wasser und wasserlöslichen Substanzen enthalten, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen. 35
6. Emulsionen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,01 bis 10%, bevorzugt 0,25–1,25% an kationischen Polymeren enthalten. 40
7. Emulsionen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das oder die kationischen Polymere gewählt werden aus der Gruppe der kationische Cellulosederivate, kationische Stärke, Copolymere von Diallylammoniumsalzen und Acrylamiden, quaternisierte Vinylpyrrolidon/Vinyl-imadazol-Polymere, Kondensationsprodukte von Polyglycolen und Aminen, quaternisierte Kollagenpolypeptide, quaternisierte Weizenpolypeptide, Polyethylenimin, kationische Silikonpolymere, Copolymere der Adipinsäure mit Dimethylaminohydroxypropylidetylentriamin, Copolymere der Acrylsäure mit Dimethyldiallylaminiumchlorid, Polyaminopolyamide, kationische Chitinderivate, kationischer Guar Gum, quaternisierte Ammoniumsalz-Polymeren sowie kationische Biopolymere wie z. B. Chitosan (mittleres Molekulargewicht von 50.000 bis 2.000.000 g/mol [bestimmt mittels Gelpermeationschromatographie] und einem Deacylierungsgrad von 10 bis 99% [bestimmt mittels 1 H-NMR]). 45 50 55 60